

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	石原 卓
Disordered hemostasis associated with severely depressed fibrinolysis demonstrated using a simultaneous thrombin and plasmin generation assay during L-asparaginase induction therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia.  (和訳) 小児急性リンパ性白血病のL-アスパラギナーゼを含む寛解導入療法ではトロンビン・プラスミン生成試験において著明な線溶抑制を主体とする凝固障害を示す。			

### 論文内容の要旨

小児急性リンパ性白血病(小児 ALL)治療におけるキードラッグである L-アスパラギナーゼ(L-Asp) 関連の血栓症は重篤な合併症であり、特に 10 歳以上の年長児では脳梗塞などで顕在化する報告も散見されるが真の病態解明には至っていない。特に L-Asp は肝臓でのタンパク合成障害を惹起し、凝固因子、抗凝固因子、線溶因子、抗線溶因子が同時に産生低下を来すため、果たしてそのバランスが血栓症に傾くのか出血症状に傾くのか不明であった。よって至適な支持療法が確立されておらず、経験的な治療(新鮮凍結血漿の輸血、アンチトロンビン製剤補充、ヘパリン類による抗凝固療法など)を行っているのが現状である。

そこで我々は、包括的な凝固能と線溶能を同時に測定できる新規のトロンビン・プラスミン生成試験を用いてその凝固線溶バランスから L-Asp 関連の凝固障害の真の病態を解明することを目的に、小児 ALL を治療している 4 施設(奈良県立医科大学附属病院、兵庫県立こども病院、大阪母子医療センター、京都府立医科大学附属病院)において標準的な多剤併用化学療法(Berlin-Frankfurt-Münster 95-ALL oriented regimen; BFM プロトコル、ないしは Japan Association of Childhood-Leukemia-Study-ALL-02 protocol; JACLS-ALL-02 プロトコル)で治療を行った 1.0 歳から 15.2 歳までの新規発症小児 ALL 患児 72 例で前方視的に検体(血漿)を採取し解析を行った。血漿は L-Asp 治療相の直前(T0)、L-Asp 治療相の中間(T1)、L-Asp 治療相の終了直後(T2)、寛解導入療法の終了直後(=T2 から 1 週間後; T3)の計 4 ポイントで収集した。凝固能を反映する指標としてトロンビン生成の総生成量(endogenous thrombin potential; T-EP)を、線溶能を反映する指標としてプラスミン生成のピーク値(plasmin peak height; P-Peak)を用い、対正常血漿比をとり比較検討した(すなわち、比>1 となれば活性化していると定義した)。

全例、血栓症は認めなかった。T-EP 比/P-Peak 比(中央値)は JACLS 群(17 例)で 1.06/0.87(T0)、1.04/0.71(T1)、1.02/0.69(T2)、1.20/0.92(T3)、一方 BFM 群(55 例)では 1.06/1.00(T0)、1.04/0.64(T1)、1.16/0.58(T2)、1.16/0.85(T3)であった。特に、BFM 群において T0 に比べ T1 から T2 にかけて P-Peak 比の有意な低下を認めた( $p<0.01$ )。さらに BFM 群では 10 歳以上では 10 歳未満に比し T1(すなわち L-Asp 治療中)において優位に P-Peak 比が低下していた( $p=0.01$ )。

以上から、特に BFM プロトコルで治療される 10 歳以上の患児においては、L-Asp 治療に関連して著明な線溶抑制を主体とした相対的な向凝固状態になることが示唆された。